

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
9 octobre 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/082256 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/00, 31/454, A61P 15/00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR03/00964

(22) Date de dépôt international : 27 mars 2003 (27.03.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/03961 28 mars 2002 (28.03.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174 avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : ARNONE,
Michèle [FR/FR]; 39, rue Baudelaire, F-31520 Ramonville
St. Agne (FR).

(74) Mandataire : THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;
Sanofi-Synthelabo, 174 avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF A CB1 CANNABINOID RECEPTOR ANTAGONIST FOR PRODUCING MEDICAMENTS WHICH ARE
USEFUL FOR TREATING SEXUAL BEHAVIOUR PROBLEMS AND/OR FOR IMPROVING SEXUAL PERFORMANCES

(54) Titre : UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AUX CANNABINOÏDES CB1 POUR LA PRÉPARA-
TION DE MÉDICAMENTS UTILES POUR TRAITER LES DYSFONCTIONNEMENTS DES COMPORTEMENTS SEXUELS
ET/OU AMÉLIORER LES PERFORMANCES SEXUELLES

(57) Abstract: The invention relates to the use of a CB1 cannabinoid receptor antagonist, especially rimonabant and
N-piperidino-5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxamide and the pharmaceutically acceptable salts
and solvates thereof, for producing medicaments which are useful for treating sexual behaviour problems and/or for improving
sexual performances.

(57) Abrégé : Utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB 1 en particulier le rimonabant et le N-pipéri-
dino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4éthylpyrazole-3-carboxamide ainsi que leurs sels et leurs solvats pharmaceutique-
ment acceptables pour la préparation de médicaments utiles pour traiter les dysfonctionnements des comportements sexuels et/ou
améliorer les performances sexuelles.

BEST AVAILABLE COPY

WO 03/082256 A2

UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AUX CANNABINOÏDES
CB₁ POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS UTILES POUR TRAITER LES
DYSFONCTIONNEMENTS DES COMPORTEMENTS SEXUELS ET/OU AMELIORER
LES PERFORMANCES SEXUELLES.

5

La présente invention concerne une nouvelle utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ ou récepteurs CB₁. Plus particulièrement, l'invention se rapporte à l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs CB₁ pour la préparation de médicaments utiles pour le traitement des dysfonctionnements des comportements sexuels et/ou l'amélioration des performances sexuelles chez les mammifères, en particulier chez l'homme.

10

Des familles de composés ayant une affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ ont été décrites dans plusieurs brevets et demandes de brevets, en particulier la demande WO 96/02248 qui décrit notamment des dérivés du benzofurane, les demandes de brevet WO 01/15609, WO 01/64633, WO 01/64634, WO 01/64632 relatives à des dérivés d'azétidine, la demande de brevet WO 01/70700 divulguent des dérivés du phénol.

15

De plus, le brevet européen EP-B-576 357, les demandes de brevets WO 01/29007 et WO 01/70700 décrivent des dérivés du pyrazole antagonistes des récepteurs CB₁ ; plus particulièrement, le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide dont la dénomination commune internationale est rimonabant, ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats, sont décrits dans le brevet européen EP-B-656 354 et par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Lett., 1994, 350, 240-244), comme antagonistes des récepteurs CB₁. Un autre antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁, dérivé du pyrazole est le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats qui sont décrits dans la demande de brevet EP-A-1 150 961.

20

25

Il est décrit que le rimonabant et ses sels qui sont des antagonistes des récepteurs des comportements aux cannabinoïdes CB₁ peuvent être utilisés pour le traitement des troubles de l'appétit et dans le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes. De plus, la demande internationale WO99/00119 divulgue l'utilisation des antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ pour traiter les troubles de l'appétence, par exemple réguler les désirs de consommation, en particulier pour la consommation de sucres, de carbohydrates, d'alcool ou de drogues et plus généralement d'ingrédients appétissants.

30

35

On a maintenant trouvé que les antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ sont utiles dans le traitement des dysfonctionnements des comportements sexuels et/ou pour l'amélioration des performances sexuelles, chez les mammifères, en particulier chez l'homme.

5 Ainsi, la présente invention est relative à l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement des dysfonctionnements des comportements sexuels et pour l'amélioration des performances sexuelles. Des composés antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ particulièrement utiles pour l'utilisation selon l'invention sont les
10 dérivés du pyrazole décrits dans les brevets et demandes de brevets cités ci-dessus et tout particulièrement le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats.

15 Pour son utilisation en tant que médicament, l'antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats, doit être formulé en composition pharmaceutique.

20 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique ou locale, le principe actif peut être administré en particulier sous forme unitaire, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les pilules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration locale, intracaverneuse,
25 transdermique, intramusculaire, intraveineuse.

30 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif ou les principes actifs sont généralement formulés en unités de dosage. L'unité de dosage contient 0,5 à 300 mg, avantageusement de 1 à 60 mg, de préférence de 5 à 40 mg par unité de dosage, pour les administrations quotidiennes, une ou plusieurs fois par jour.

35 Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

De façon préférentielle, l'antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ est administré par la voie orale, en une prise unique.

Les effets d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ ont été testés sur des modèles de comportement sexuel.

5 En particulier, on a étudié le comportement sexuel du rat mâle naïf selon les modèles décrits dans la publication de M. Arnone et al., (Behavioural Pharmacol., 1995, 6, 276-282.

10 Le rimonabant, administré aux doses 1, 3 et 10 mg/kg per os, chez le rat mâle naïf a provoqué une diminution significative des latences de montes et des latences d'intromissions. Ces résultats montrent l'effet stimulateur des performances sexuelles chez le rat mâle.

Les exemples suivants, non limitatifs, décrivent des exemples de compositions pharmaceutiques, utiles pour l'utilisation selon l'invention d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁.

15 EXEMPLE 1 : gélule dosée à 5 mg de rimonabant.

| | |
|---|----------|
| Rimonabant micronisé | 5,00 mg |
| Amidon de maïs | 51,00 mg |
| Lactose monohydrate | 99,33 mg |
| Polyvidone | 4,30 mg |
| 20 Laurylsulfate de sodium | 0,17 mg |
| Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée | 8,50 mg |
| Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide | |
| Stéarate de magnésium | 1,70 mg |

25 Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à 170 mg

EXEMPLE 2 : gélule dosée à 10 mg de rimonabant.

| | |
|---|----------|
| Rimonabant micronisé | 10,00 mg |
| Amidon de maïs | 51,00 mg |
| Lactose monohydrate | 94,33 mg |
| 30 Polyvidone | 4,30 mg |
| Laurylsulfate de sodium | 0,17 mg |
| Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée | 8,50 mg |
| Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide | |
| Stéarate de magnésium | 1,70 mg |

35 Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à 170 mg

EXEMPLE 3 : gélule dosée à 20 mg de N-pipéridino-5-(4-bromophényl)

-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide.

| | | |
|----|---|----------|
| | N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl) | |
| | -4-éthylpyrazole-3-carboxamide micronisé | 20,00 mg |
| 5 | Amidon de maïs | 51,00 mg |
| | Lactose monohydrate | 84,33 mg |
| | Polyvidone | 4,30 mg |
| | Laurylsulfate de sodium | 0,17 mg |
| | Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée | 8,50 mg |
| 10 | Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide | |
| | Stéarate de magnésium | 1,70 mg |

Pour une gélule blanc opaque remplie à 170 mg

EXEMPLE 4 : comprimé dosé à 10 mg de N-pipéridino-5-(4-bromophényl)

-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide.

| | | |
|----|---|-----------|
| | N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl) | |
| | -4-éthylpyrazole-3-carboxamide micronisé | 10,00 mg |
| | Amidon de maïs | 50,00 mg |
| | Lactose monohydrate 200 mesh | 211,50 mg |
| 20 | Hydroxypropylméthylcellulose 6 cP | 9,00 mg |
| | Carboxyméthylamidon sodique | 15,00 mg |
| | Laurylsulfate de sodium | 1,50 mg |
| | Stéarate de magnésium | 3,00 mg |
| | Eau purifiée : Q.S. | |
| 25 | Pour un comprimé terminé à | 300 mg |

EXEMPLE 5 : comprimé dosé à 30 mg de rimonabant.

| | | |
|----|--|-----------|
| | Rimonabant micronisé | 30,00 mg |
| | Amidon de maïs | 80,00 mg |
| | Lactose monohydrate 200 mesh | 252,00 mg |
| 30 | Povidone K 30 | 12,00 mg |
| | Carboxyméthylcellulose sodique réticulée | 20,00 mg |
| | Laurylsulfate de sodium | 2,00 mg |
| | Stéarate de magnésium | 4,00 mg |
| | Eau purifiée : Q.S. | |
| 35 | Pour un comprimé terminé à | 400 mg |

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ pour la
préparation de médicaments utiles pour traiter les dysfonctionnements des
comportements sexuels et/ou améliorer les performances sexuelles.
2. Utilisation selon la revendication 1 du rimonabant, de ses sels
pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvats.
3. Utilisation selon la revendication 1 du N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-
dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, de ses sels pharmaceutiquement
acceptables et de leurs solvats.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
9 octobre 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2003/082256 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/00, 31/454, A61P 15/00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/000964

(22) Date de dépôt international : 27 mars 2003 (27.03.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/03961 28 mars 2002 (28.03.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174 avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : ARNONE,
Michèle [FR/FR]; 39, rue Baudelaire, F-31520 Ramonville
St. Agne (FR).

(74) Mandataire : THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;
Sanofi-Synthelabo, 174 avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 1 avril 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF A CB1 CANNABINOID RECEPTOR ANTAGONIST FOR PRODUCING MEDICAMENTS WHICH ARE
USEFUL FOR TREATING SEXUAL BEHAVIOUR PROBLEMS AND/OR FOR IMPROVING SEXUAL PERFORMANCES

(54) Titre : TRAITEMENT DES DYSFONCTIONNEMENTS SEXUELS A L'AIDE D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS
AUX CANNABINOÏDES CB1

(57) Abstract: The invention relates to the use of a CB1 cannabinoid receptor antagonist, especially rimonabant and
N-piperidino-5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxamide and the pharmaceutically acceptable salts
and solvates thereof, for producing medicaments which are useful for treating sexual behaviour problems and/or for improving
sexual performances.

(57) Abrégé : Utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB 1 en particulier le rimonabant et le N-pipéri-
dino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide ainsi que leurs sels et leurs solvats pharmaceutique-
ment acceptables pour la préparation de médicaments utiles pour traiter les dysfonctionnements des comportements sexuels et/ou
améliorer les performances sexuelles.

WO 2003/082256 A3

21052
#32

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/00 A61K31/454 A61P15/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, MEDLINE, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, PHARMAPROJECTS, PASCAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y | FERRARI F ET AL: "INHIBITORY EFFECTS OF THE CANNABINOID AGAINST HU 210 ON RAT SEXUAL BEHAVIOUR" PHYSIOLOGY AND BEHAVIOR, ELSEVIER SCIENCE LTD., OXFORD, GB, vol. 69, no. 4/5, 1 June 2000 (2000-06-01), pages 547-554, XP001128190 ISSN: 0031-9384 the whole document --- -/- | 1,2 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 September 2003

Date of mailing of the international search report

22/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer:

Gac, G

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | <p>OTTANI A ET AL: "NEUROLEPTIC-LIKE PROFILE OF THE CANNABINOID AGONIST, HU 210, ON RODENT BEHAVIOURAL MODELS" PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY, OXFORD, GB, vol. 26, no. 1, 2002, pages 91-96, XP001133701 ISSN: 0278-5846 page 91, right-hand column, paragraph 1 page 92, left-hand column, paragraph 1 page 93; table 2 page 94, left-hand column, paragraph 2 page 94, right-hand column, paragraph 3; figure 2 page 95, left-hand column, paragraph 2</p> | 1,2 |
| A | <p>STELLA N: "HOW MIGHT CANNABINOIDS INFLUENCE SEXUAL BEHAVIOR?" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, vol. 98, no. 3, 30 January 2001 (2001-01-30), pages 793-795, XP001128187 ISSN: 0027-8424 the whole document</p> | 1,2 |
| A | <p>MANI S K ET AL: "PROGESTERONE RECEPTOR AND DOPAMINE RECEPTORS ARE REQUIRED IN DELTA9-TETRAHYDROCANNABINOL MODULATION OF SEXUAL RECEPTIVITY IN FEMALE RATS" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, vol. 98, no. 3, 30 January 2001 (2001-01-30), pages 1249-1254, XP001128188 ISSN: 0027-8424 the whole document</p> | 1,2 |
| A | <p>WO 00 46209 A (SANOFI SYNTHELABO ;BARTH FRANCIS (FR); CAMUS PHILIPPE (FR); MARTIN) 10 August 2000 (2000-08-10) cited in the application abstract page 1, line 13 - line 14 page 2 Formule (I) page 9 page 12, line 9</p> | 1-3 |

-/--

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | <p>WENGER T ET AL: "THE EFFECTS OF CANNABINOIDS ON THE REGULATION OF REPRODUCTION" LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 65, no. 6/7, 1999, pages 695-701, XP001128193 ISSN: 0024-3205 page 695 page 696, line 1 - line 3 page 698</p> | 1,2 |
| A | <p>WO 01 64633 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 September 2001 (2001-09-07) page 18, line 4 - line 9 page 19, line 10</p> | 1 |
| A | <p>EP 0 656 354 A (SANOFI SA) 7 June 1995 (1995-06-07) cited in the application the whole document</p> | 1,2 |
| A | <p>SODERSTROM K ET AL: "BEHAVIORAL, PHARMACOLOGICAL, AND MOLECULAR CHARACTERIZATION OF AN AMPHIBIAN CANNABINOID RECEPTOR" JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, NEW YORK, NY, US, vol. 75, no. 1, 2000, pages 413-423, XP001128191 ISSN: 0022-3042 the whole document</p> | 1,2 |
| A | <p>DALTERIO S ET AL: "Cannabinoids inhibit testosterone secretion by mouse testes in vitro." SCIENCE. UNITED STATES 24 JUN 1977, vol. 196, no. 4297, 24 June 1977 (1977-06-24), pages 1472-1473, XP008012074 ISSN: 0036-8075 abstract page 414, left-hand column, paragraph 1 page 414, right-hand column, paragraph 5 - paragraph 8 page 416, right-hand column, paragraph 3 - paragraph 4; figure 1</p> | 1 |
| P,X | <p>WO 02 053140 A (PHARMACIA AB ;SVENSSON TORGNY (SE); WONG ERIK HO FONG (US); UPJOHN) 11 July 2002 (2002-07-11) page 6, line 28 page 15, line 8 page 18, line 28 claims 9-11</p> | 1,2 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern Application No

PCT/FR 03/00964

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------|---------------------|
| WO 0046209 | A | 10-08-2000 | FR | 2789078 A1 | 04-08-2000 |
| | | | FR | 2789079 A1 | 04-08-2000 |
| | | | AU | 754771 B2 | 21-11-2002 |
| | | | AU | 2298900 A | 25-08-2000 |
| | | | BG | 105749 A | 28-02-2002 |
| | | | BR | 0007895 A | 30-10-2001 |
| | | | CA | 2358885 A1 | 10-08-2000 |
| | | | CN | 1346349 T | 24-04-2002 |
| | | | CZ | 20012697 A3 | 17-10-2001 |
| | | | EE | 200100399 A | 15-10-2002 |
| | | | EP | 1150961 A1 | 07-11-2001 |
| | | | WO | 0046209 A1 | 10-08-2000 |
| | | | HR | 20010564 A1 | 31-08-2002 |
| | | | HU | 0201278 A2 | 28-12-2002 |
| | | | JP | 2002536366 T | 29-10-2002 |
| | | | NO | 20013736 A | 28-09-2001 |
| | | | NZ | 512886 A | 25-10-2002 |
| | | | PL | 350030 A1 | 21-10-2002 |
| | | | SK | 10872001 A3 | 03-12-2001 |
| | | | TR | 200102054 T2 | 21-05-2002 |
| | | | US | 2002188007 A1 | 12-12-2002 |
| | | | US | 6432984 B1 | 13-08-2002 |
| | | | ZA | 200105739 A | 24-01-2002 |
| <hr/> | | | | | |
| WO 0164633 | A | 07-09-2001 | FR | 2805810 A1 | 07-09-2001 |
| | | | AU | 3752601 A | 12-09-2001 |
| | | | BG | 107057 A | 31-07-2003 |
| | | | BR | 0108894 A | 29-04-2003 |
| | | | CA | 2400138 A1 | 07-09-2001 |
| | | | CN | 1411440 T | 16-04-2003 |
| | | | EP | 1263721 A1 | 11-12-2002 |
| | | | WO | 0164633 A1 | 07-09-2001 |
| | | | HU | 0300350 A2 | 28-06-2003 |
| | | | NO | 20024176 A | 29-10-2002 |
| | | | SK | 12442002 A3 | 04-02-2003 |
| | | | US | 2003119810 A1 | 26-06-2003 |
| | | | US | 2002019383 A1 | 14-02-2002 |
| | | | <hr/> | | |
| EP 0656354 | A | 07-06-1995 | FR | 2713224 A1 | 09-06-1995 |
| | | | FR | 2713225 A1 | 09-06-1995 |
| | | | AT | 154012 T | 15-06-1997 |
| | | | AU | 685518 B2 | 22-01-1998 |
| | | | AU | 7899994 A | 15-06-1995 |
| | | | BR | 1100984 A3 | 14-03-2000 |
| | | | CA | 2136893 A1 | 21-06-1995 |
| | | | CN | 1110968 A ,B | 01-11-1995 |
| | | | CZ | 9403016 A3 | 14-06-1995 |
| | | | DE | 69403614 D1 | 10-07-1997 |
| | | | DE | 69403614 T2 | 22-01-1998 |
| | | | DK | 656354 T3 | 29-12-1997 |
| | | | EP | 0656354 A1 | 07-06-1995 |
| | | | ES | 2105575 T3 | 16-10-1997 |
| | | | FI | 945690 A | 03-06-1995 |
| | | | GR | 3024470 T3 | 28-11-1997 |
| | | | HK | 1000599 A1 | 09-04-1998 |
| | | | HU | 71498 A2 | 28-11-1995 |
| | | | IL | 111719 A | 28-10-1999 |
| | | | JP | 3137222 B2 | 19-02-2001 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/Fk 03/00964

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0656354 | A | JP 7309841 A | 28-11-1995 |
| | | JP 2001026541 A | 30-01-2001 |
| | | NO 944625 A | 06-06-1995 |
| | | NZ 270025 A | 26-09-1995 |
| | | PL 306067 A1 | 12-06-1995 |
| | | RU 2141479 C1 | 20-11-1999 |
| | | SG 68570 A1 | 20-06-2000 |
| | | SI 656354 T1 | 31-10-1997 |
| | | US 5624941 A | 29-04-1997 |
| | | ZA 9409342 A | 09-10-1995 |
| WO 02053140 | A | 11-07-2002 | |
| | | WO 02053140 A2 | 11-07-2002 |
| | | US 2002156067 A1 | 24-10-2002 |

The present claim 1 relates to compounds defined by reference to a desirable property, namely "CB1 cannabinoid receptor antagonists". The claims cover all of the compounds that have this property, yet the application provides support and/or disclosure for only a very limited number of such compounds.

Furthermore, it is impossible for a person skilled in the art to restrict himself unambiguously to compounds having a specific structure on which a meaningful search can be carried out.

In the present case, the claims lack support and the application lacks disclosure to such an extent that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought.

Therefore, the search was directed to the parts of the claims of which the subject matter appears to be clear, supported and sufficiently disclosed, that is the parts relating to the compounds of claims 2 and 3.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/Fr 03/00964

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/00 A61K31/454 A61P15/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, MEDLINE, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, PHARMAPROJECTS, PASCAL

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
|-------------|--|-------------------------------|

| | | |
|---|---|-----|
| Y | FERRARI F ET AL: "INHIBITORY EFFECTS OF THE CANNABINOID AGAINST HU 210 ON RAT SEXUAL BEHAVIOUR" PHYSIOLOGY AND BEHAVIOR, ELSEVIER SCIENCE LTD., OXFORD, GB, vol. 69, no. 4/5, 1 juin 2000 (2000-06-01), pages 547-554, XP001128190 ISSN: 0031-9384 le document en entier -- -/- | 1,2 |
|---|---|-----|

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

G document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 septembre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22/09/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Gac, G

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | |
|---|---|-------------------------------|
| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
| Y | <p>OTTANI A ET AL: "NEUROLEPTIC-LIKE PROFILE OF THE CANNABINOID AGONIST, HU 210, ON RODENT BEHAVIOURAL MODELS" PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY, OXFORD, GB, vol. 26, no. 1, 2002, pages 91-96, XP001133701 ISSN: 0278-5846 page 91, colonne de droite, alinéa 1 page 92, colonne de gauche, alinéa 1 page 93; tableau 2 page 94, colonne de gauche, alinéa 2 page 94, colonne de droite, alinéa 3; figure 2 page 95, colonne de gauche, alinéa 2</p> | 1,2 |
| A | <p>STELLA N: "HOW MIGHT CANNABINOIDS INFLUENCE SEXUAL BEHAVIOR?" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, vol. 98, no. 3, 30 janvier 2001 (2001-01-30), pages 793-795, XP001128187 ISSN: 0027-8424 le document en entier</p> | 1,2 |
| A | <p>MANI S K ET AL: "PROGESTERONE RECEPTOR AND DOPAMINE RECEPTORS ARE REQUIRED IN DELTA9-TETRAHYDROCANNABINOL MODULATION OF SEXUAL RECEPTIVITY IN FEMALE RATS" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, vol. 98, no. 3, 30 janvier 2001 (2001-01-30), pages 1249-1254, XP001128188 ISSN: 0027-8424 le document en entier</p> | 1,2 |
| A | <p>WO 00 46209 A (SANOFI SYNTHELABO ; BARTH FRANCIS (FR); CAMUS PHILIPPE (FR); MARTIN) 10 août 2000 (2000-08-10) cité dans la demande abrégé page 1, ligne 13 - ligne 14 page 2 Formule (I) page 9 page 12, ligne 9</p> | 1-3 |

-/-

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | |
|---|---|-------------------------------|
| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
| A | <p>WENGER T ET AL: "THE EFFECTS OF CANNABINOIDS ON THE REGULATION OF REPRODUCTION" LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 65, no. 6/7, 1999, pages 695-701, XP001128193 ISSN: 0024-3205 page 695 page 696, ligne 1 - ligne 3 page 698</p> | 1,2 |
| A | <p>WO 01 64633 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 septembre 2001 (2001-09-07) page 18, ligne 4 - ligne 9 page 19, ligne 10</p> | 1 |
| A | <p>EP 0 656 354 A (SANOFI SA) 7 juin 1995 (1995-06-07) cité dans la demande le document en entier</p> | 1,2 |
| A | <p>SODERSTROM K ET AL: "BEHAVIORAL, PHARMACOLOGICAL, AND MOLECULAR CHARACTERIZATION OF AN AMPHIBIAN CANNABINOID RECEPTOR" JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, NEW YORK, NY, US, vol. 75, no. 1, 2000, pages 413-423, XP001128191 ISSN: 0022-3042 le document en entier</p> | 1,2 |
| A | <p>DALTERIO S ET AL: "Cannabinoids inhibit testosterone secretion by mouse testes in vitro." SCIENCE. UNITED STATES 24 JUN 1977, vol. 196, no. 4297, 24 juin 1977 (1977-06-24), pages 1472-1473, XP008012074 ISSN: 0036-8075 abrégé page 414, colonne de gauche, alinéa 1 page 414, colonne de droite, alinéa 5 - alinéa 8 page 416, colonne de droite, alinéa 3 - alinéa 4; figure 1</p> | 1 |
| P,X | <p>WO 02 053140 A (PHARMACIA AB ; SVENSSON TORNGY (SE); WONG ERIK HO FONG (US); UPJOHN) 11 juillet 2002 (2002-07-11) page 6, ligne 28 page 15, ligne 8 page 18, ligne 28 revendications 9-11</p> | 1,2 |

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

La revendication 1 présente a trait à des composés définis en faisant référence à une propriété souhaitable, à savoir des "antagonistes de récepteurs aux cannabinoïdes CB1. Les revendications couvrent tous les composés présentant cette propriété, alors que la demande ne fournit un fondement et/ou un exposé que pour un nombre très limité de tels composés.

De plus, il est impossible pour la personne de l'art de pouvoir se limiter sans ambiguïté à des composés ayant une structure précise susceptible d'une recherche significative.

Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

En conséquence, la recherche n'a été effectuée que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les parties concernant les composés des revendications 2 et 3.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR 03/00964

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs au

s de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/00964

| Document brevet cité au rapport de recherche | | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|---|------------------------|---|------------------------|
| WO 0046209 | A | 10-08-2000 | FR 2789078 A1 | 04-08-2000 |
| | | | FR 2789079 A1 | 04-08-2000 |
| | | | AU 754771 B2 | 21-11-2002 |
| | | | AU 2298900 A | 25-08-2000 |
| | | | BG 105749 A | 28-02-2002 |
| | | | BR 0007895 A | 30-10-2001 |
| | | | CA 2358885 A1 | 10-08-2000 |
| | | | CN 1346349 T | 24-04-2002 |
| | | | CZ 20012697 A3 | 17-10-2001 |
| | | | EE 200100399 A | 15-10-2002 |
| | | | EP 1150961 A1 | 07-11-2001 |
| | | | WO 0046209 A1 | 10-08-2000 |
| | | | HR 20010564 A1 | 31-08-2002 |
| | | | HU 0201278 A2 | 28-12-2002 |
| | | | JP 2002536366 T | 29-10-2002 |
| | | | NO 20013736 A | 28-09-2001 |
| | | | NZ 512886 A | 25-10-2002 |
| | | | PL 350030 A1 | 21-10-2002 |
| | | | SK 10872001 A3 | 03-12-2001 |
| | | | TR 200102054 T2 | 21-05-2002 |
| | | | US 2002188007 A1 | 12-12-2002 |
| | | | US 6432984 B1 | 13-08-2002 |
| | | | ZA 200105739 A | 24-01-2002 |
| WO 0164633 | A | 07-09-2001 | FR 2805810 A1 | 07-09-2001 |
| | | | AU 3752601 A | 12-09-2001 |
| | | | BG 107057 A | 31-07-2003 |
| | | | BR 0108894 A | 29-04-2003 |
| | | | CA 2400138 A1 | 07-09-2001 |
| | | | CN 1411440 T | 16-04-2003 |
| | | | EP 1263721 A1 | 11-12-2002 |
| | | | WO 0164633 A1 | 07-09-2001 |
| | | | HU 0300350 A2 | 28-06-2003 |
| | | | NO 20024176 A | 29-10-2002 |
| | | | SK 12442002 A3 | 04-02-2003 |
| | | | US 2003119810 A1 | 26-06-2003 |
| | | | US 2002019383 A1 | 14-02-2002 |
| EP 0656354 | A | 07-06-1995 | FR 2713224 A1 | 09-06-1995 |
| | | | FR 2713225 A1 | 09-06-1995 |
| | | | AT 154012 T | 15-06-1997 |
| | | | AU 685518 B2 | 22-01-1998 |
| | | | AU 7899994 A | 15-06-1995 |
| | | | BR 1100984 A3 | 14-03-2000 |
| | | | CA 2136893 A1 | 21-06-1995 |
| | | | CN 1110968 A , B | 01-11-1995 |
| | | | CZ 9403016 A3 | 14-06-1995 |
| | | | DE 69403614 D1 | 10-07-1997 |
| | | | DE 69403614 T2 | 22-01-1998 |
| | | | DK 656354 T3 | 29-12-1997 |
| | | | EP 0656354 A1 | 07-06-1995 |
| | | | ES 2105575 T3 | 16-10-1997 |
| | | | FI 945690 A | 03-06-1995 |
| | | | GR 3024470 T3 | 28-11-1997 |
| | | | HK 1000599 A1 | 09-04-1998 |
| | | | HU 71498 A2 | 28-11-1995 |
| | | | IL 111719 A | 28-10-1999 |
| | | | JP 3137222 B2 | 19-02-2001 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux men de familles de brevets

Dem nationale No

PCT/Fk 03/00964

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| EP 0656354 A | | JP 7309841 A | 28-11-1995 |
| | | JP 2001026541 A | 30-01-2001 |
| | | NO 944625 A | 06-06-1995 |
| | | NZ 270025 A | 26-09-1995 |
| | | PL 306067 A1 | 12-06-1995 |
| | | RU 2141479 C1 | 20-11-1999 |
| | | SG 68570 A1 | 20-06-2000 |
| | | SI 656354 T1 | 31-10-1997 |
| | | US 5624941 A | 29-04-1997 |
| | | ZA 9409342 A | 09-10-1995 |
| WO 02053140 A | 11-07-2002 | WO 02053140 A2 | 11-07-2002 |
| | | US 2002156067 A1 | 24-10-2002 |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)